

УДК: 612.1. 616-006-085

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАНТНОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННОЙ ОБЛУЧЕНИЕМ

Микуляк Н.И.

*Пензенский государственный университет, Пенза,
normphys@mail.ru*

Изучено состояние оксидантного и метаболического статуса при радиационном облучении и его коррекция мексидолом, этилметилгидроксипиридином гемисукцинатом (ЭМГП) и нооклерином. Показано, что исследуемые препараты устраняют индуцированные облучением ПОЛ, функциональные нарушения печени, снижают степень выраженности цитолитического синдрома, печеночно-клеточной недостаточности, холестаза, восстанавливают холестерин- и белоксинтетическую функцию. Последнее предопределяет целесообразность использования препаратов сопровождения в комплексной терапии при лечении онкопатологии.

Ключевые слова: радиационное облучение, оксидантный, метаболический статус, ПОЛ, синдром цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности, мексидол, ЭМГП, нооклеин.

Экологические катастрофы природного и техногенного происхождения, необходимость обслуживания источников ионизирующего облучения, использование лучевой энергии в медицине требуют адекватного применения надежных медицинских мероприятий, направленных на реабилитацию здоровья больших контингентов населения, подвергшихся воздействию радиации в различных дозах [1-6, 9, 12, 19, 20, 21, 23].

Существующие препараты, применяемые для профилактики и лечения радиационных поражений, недостаточно эффективны и их количество чрезвычайно мало. Поэтому целесообразно проводить исследования по изысканию новых средств, обладающих радиопротекторной активностью [13, 22, 24, 25]. Учитывая важную роль свободнорадикальных процессов в возникновении острой лучевой болезни, перспективными в этом плане являются препараты с антиоксидантным типом действия, а именно производные 3-оксипиридина, которые имеют широкий спектр фармакологического действия [10, 13, 14, 16], проявляют защит-

ные свойства при различных патологических состояниях [8, 15, 17]. При этом один из препаратов группы мексидол выгодно отличается прогнозируемостью, стабильностью и возможностью контроля за фармакологическим эффектом [7], что также известно из наших исследований. Повышается интерес специалистов к молекулярно-клеточным механизмам неопластических болезней, возможности нормализации вторичных неспецифических метаболических расстройств, формирующихся в процессе развития заболевания, с включением в комплексную терапию заболевания патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции: антиоксидантов, антигипоксантов, мембранопротекторов [11, 18].

Необходимость разработки новых методов фармакологической коррекции оксидантного и метаболического статуса, защиты организма от токсических побочных эффектов лучевой терапии, определение критериев диагностики и прогнозирования нарушений определила выбор наших научных исследований. Однако в анализируемой литературе

мы не встретили данных о возможности применения мексидола, соединения этилметилгидроксипиридина гемисукцината и нооклерина для коррекции послелучевых повреждений что и послужило мотивацией для проведения настоящего исследования.

В цели работы входила разработка патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции оксидантного и метаболического статуса препаратами сопровождения с антиоксидантным типом действия при развитии цитостатической болезни, вызванной облучением.

В работе использованы производные 3-оксипиридина: препарат мексидол в виде 5% официального раствора в ампулах по 2 мл, соединение этилметилгидроксипиридина гемисукцинат, синтезированное профессором Смирновым Л.Д. (институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля Российской академии наук) и нооклерин, которые вводились животным в краевую вену уха по схемам.

Эксперименты были проведены на 40 кроликах-самцах породы «шиншилла» массой 2,5-3,0 кг. Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Пензенского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных и используемыми для экспериментальных и иных научных целей (Страстбург, 1986).

Выполнено три серии опытов, в которых изучались оксидантный и метаболический статус на ионизирующую радиацию без какой-либо коррекции, а также на фоне фармакологической коррекции мексидолом, этилметилгидроксипиридина гемисукцинатом и нооклерином. Схема эксперимента представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура эксперимента

№	n	Серии	Режим эксперимента
1	10	Контрольная	Облучение: Co ⁶⁰ , РИП — 90, maximum ионизации 5,31Гр, процентная глубинная доза 93 %, d=5Гр.
2	10	Опытная	Облучение: Co ⁶⁰ , РИП — 90, maximum ионизации 5,31Гр, процентная глубинная доза 93 %, d=5Гр. Мексидол 5 мг/кг в/в через день в течение 29 суток
3	10	Опытная	Облучение: Co ⁶⁰ , РИП — 90, maximum ионизации 5,31Гр, процентная глубинная доза 93 %, d=5Гр. Этилметилгидроксипиридина гемисукцинат 5 мг/кг в/в через день в течение 29 суток
4	10	Опытная	Облучение: Co ⁶⁰ , РИП — 90, maximum ионизации 5,31Гр, процентная глубинная доза 93 %, d=5Гр. Нооклерин 120 мг/кг в/в через день в течение 29 суток

Во всех сериях венозную кровь забирали до радиационного воздействия, на 8-е, 15-е, 22-е и 29-е сутки опыта из краевой вены уха кроликов. В качестве критериев оценки прогностически неблагоприятных сдвигов метаболического статуса использовали показатели содержания в крови продуктов липопероксидации — малонового диальдегида (МДА) и Fe-индуцированного МДА в исследуемой среде (Конюхова С.Г. с соавт., 1989), а также состояние антиоксидантной системы по показателям активности СОД (Frid R., 1975), каталазы (Королюк М.А. с соавт., 1998), глутатион пероксидазы (Paglia, Valentine, 1967), определяемых при помощи общепринятых спектрофотометрических и фотометрических методов исследования. О степени выраженности синдрома цитолиза судили по активности АСТ, АЛТ, определяемых колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом, активности ЛДГ, определяемой кинетическим методом, и активности ЩФ, определяемой по «конечной точке». Изучали содержание общего белка в сыворотке крови, концентрацию глюкозы в плазме крови, мочевой кислоты, общего и прямого билирубина, общего холестерина, триглицеридов, мочевины (Камышников В.С., 2002).

Для биохимических исследований использовали фотоэлектрокалориметр «КФК-2МП» и спектрофотометр «СФ-46».

Белковые фракции сыворотки крови разделяли с использованием системы для электрофореза «Кормэй — DS-2» и наборов реагентов (с агаровыми пластинами) фирмы «Кормэй» (Польша).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированная версия программы STATISTICA (StatSoft — Russia, 1999), BIOSTAT (S.A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — «Практика, 1998). Результаты представлены в виде средней арифметической и её ошибки ($M \pm m$). Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий независимых переменных между группами использовали t-критерий

Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, для оценки достоверности различий между независимыми переменными использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

При лучевом воздействии в плазме крови экспериментальных животных отмечался рост уровня МДА на 8-е сутки с $7,35 \pm 0,21$ мкмоль/л до $13,62 \pm 0,05$ мкмоль/л ($p < 0,001$), на 15-е сутки и дальше — в среднем в 1,5 раза (рис. 1).

В опытных группах было отмечено снижение величины МДА с восьмых суток до уровня интактного контроля мексидолом. ЭМГП и нооклерин снижали МДА ниже интактного контроля. Облучение способствовало снижению активности каталазы и СОД с 8-ых суток и до конца опыта в среднем на 25,4 % и 21,4 %, глутатионпероксидаза снижалась только в первой половине эксперимента. Во всех опытных группах отмечалось увеличение СОД, в большей степени при инъекциях мексидола. Активность каталазы и глутатионпероксидазы соединениями изменялась значительно меньше.

Лучевое воздействие оказывало гепатотоксическое действие, о чем свидетельствует повышение активности индикаторных цитолитических ферментов. Максимальное повышение ферментов АЛТ, АСТ и ЩФ в среднем в 2 раза регистрировалось на 15-е сутки. Активность ЛДГ на 29-е сутки повышалась на 81,9 %. Мексидол и ЭМГП снижали активность АЛТ и АСТ у всех животных относительно показателей у облученных животных. Мексидол снижал активность ЛДГ на 29-е сутки на 32,3 %. ЭМГП и нооклерин снижали активность ЩФ в среднем на 57 % относительно соответствующего показателя облученных животных и в среднем в 1,8 раз относительно интактного контроля.

Уровень мочевины повышался в течение трех недель после однократного облучения и на 29-е сутки снижался в 2,15 раза относительно интактного контроля. Мексидол, ЭМГП, нооклерин повышали уровень

мочевины на 29-е сутки почти в 2 раза относительно облученных животных, что говорит об активном восстановлении мочевинообразовательной функции печени.

облучение

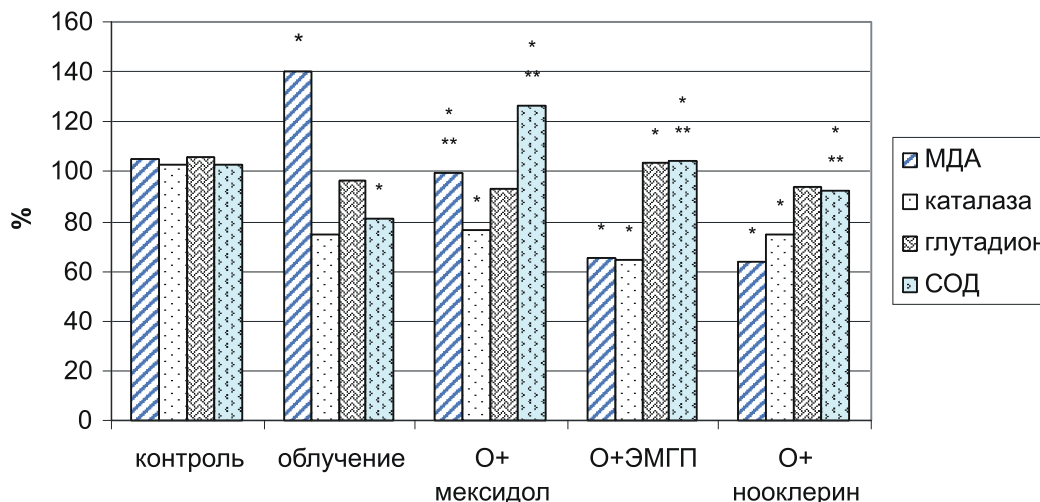


Рис. 1. Содержание МДА, каталазы, глутатионпероксидазы, СОД на 29-е сутки при лучевом воздействии на фоне введения мексидола, ЭМГП и нооклерина.

* $p < 0,05$ -достоверность отличия с данными интактной группы.

** $p < 0,05$ -достоверность отличия с данными контрольной группы.

Креатинин, мочевая кислота при введении соединений с антиоксидантной активностью определялись ниже показателей при облучении и приближались к уровню интактного контроля. На 29-е сутки, где имело место резкого падения уровня мочевой кислоты, мексидол, ЭМГП, нооклерин повышали его в 2,2, 5,6 и 7,5 раза соответственно относительно показателей без коррекции. Концентрация общего и прямого билирубина при коррекции мексидолом, ЭМГП, нооклерином достоверно снижались во все исследуемые сроки относительно облученных животных, но только уровень прямого билирубина восстанавливался в отдаленном периоде до интактного контроля. В конце исследования уровень триглицеридов и холестерина снижались во всех опытных группах.

Лучевое воздействие ингибировало белоксинтезирующую функцию печени. Содержание общего белка сыворотки крови у животных снижалось на 22,7% к 15 суткам. Отрицательная динамика наблюдалась при определении содержания альбуми-

нов. Изменения белкового спектра сыворотки крови при облучении характеризовались снижением всех фракций особенно к 15 суткам, что проявлялось в снижении фракции $\alpha 1$ в 1,3 раза, $\alpha 2$ в 3,6 раза, β в 2 раза, γ в 2,8 раз. Мексидол, ЭМГП, нооклерин восстанавливали белоксинтезирующую функцию. Содержание общего белка сыворотки крови у животных и концентрация альбуминов увеличивались. Изменения белкового спектра сыворотки крови при введении препаратов сопровождения с антиоксидантным действием характеризовались повышением всех фракций к 15 суткам. Таким образом, лучевое повреждение оказывало гепатотоксическое действие, которое проявлялось в развитии цитолитического синдрома, угнетении белково-, мочевиносинтезирующей функции печени и полностью восстанавливалось изучаемыми антиоксидантами.

Список литературы:

1. Бердов, Б.А. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака желудка. Методологические и техниче-

- ские аспекты / Б.А. Бердов, Ю.С. Мардынский, В.Ю. Скоропад [и др.] // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47. — С. 631–635.
2. Бердов Б.А. Отдаленные результаты клинического исследования эффективности пред- и интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка / Б.А. Бердов, Ю. С. Мардынский, В. Ю. Скоропад [и др.] // Вопросы онкологии. — 2006. — Т. 52. — № 5. — С. 515–520.
3. Бриллиант М.Д. Изменение некоторых показателей периферической крови при тотальном облучении человека / М.Д. Бриллиант, А.И. Воробьев // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1972. — №1. — С. 7-11.
4. Важенин А.В. Нейтронно-фотонная лучевая терапия опухолей головного мозга / А.В. Важенин, А.С. Доможирова, М.В. Васильченко, З.З. Мунасипов, Г.В. Мокичев, Э.П. Магда // Вопросы онкологии. — 2003. — т. 49. — №43. — С.328-331.
5. Владимиров В.Г. Модификация радиационных эффектов / В.Г. Владимиров, И.И. Красильников // Радиационная биология. Радиационная биология. — 1994. — Т. 34. — Вып. 1. — С. 121-138.
6. Воробьев А.И. Радиационно-индуцированные лейкозы / А.И. Воробьев, У.И. Домрачева // Проблемы гематологии и переливания крови. — 2000. — №4. — С. 5-15.
7. Воронина Т.А. Перспективы поиска новых анксиолитиков / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология №5. — 2002. — №5. — С. 4-17.
8. Голиков П.П., Матвеев С.Б., Логинов Л.П. и соавт. Применение антиоксиданта мексидола в коррекции процессов ПОЛ у больных с ингаляционной травмой // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». — Смоленск, 2001. — с. 209-210.
9. Гусаров И.И. Радонотерапия и радиационный гормезис / И.И. Гусаров, А.В. Дубовской // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 1999. — №2. — С. 18-25.
10. Донскова Ю.С. Состояние антиоксидантной и иммунной систем у онкологических больных на этапах хирургического лечения с интраоперационной радиотерапией / Ю.С. Донскова, Н.А. Осипова, Р.И. Якубовская, Е.Р. Немцова, Т.В. Сергеева, Н.В. Эделева // Анестезиология и реаниматология. — 2004. — №3. — С. 67-70.
11. Зенков Н. К. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. — М.: Наука: Интерпериодика, 2001. — 340 с.
12. Зырянов Б.Н. Осложнения при сочетании интраоперационного облучения и адъювантной химиолучевой терапии у больных раком легкого / А.А. Завьялов, С.В. Миллер, Б.С. Ходкевич, С.А. Коломиец, В.А. Евтушенко, О.В. Черемисина, Ю.В. Рудых, С.В. Тропин // Вопросы онкологии. — 2003. — т. 49. — №3. — С. 370-372.
13. Матюшин И.А., Балабаньян В.Ю., Кудрин В.С. и соавт. Антирадикальная и антиоксидантная активность ряда нейротропных и антигипоксических средств // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». — Смоленск, 2001. — с. 46-48.
14. Петрович Ю.А. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса / Ю.А. Петрович, Д.В. Гуткин // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. — 1986. — №5. — С. 85-92.
15. Поварова О.В. Антиоксиданты как нейропротекторы при ишемическом инсульте / О.В. Поварова, Е.И. Каленикова, Е.И. Городецкая, О.С. Медведев // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — т.66. — №3. — С. 69-73.
16. Саприн А.Н. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов / А.Н. Саприн, Е.В. Калинина // Успехи биологической химии. — 1999. — т. 39. — С. 289-326.
17. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Федорова Т.Н. и соавт. Оценка фармакологических эффектов антиоксиданта мексидола у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. — М., 2003. — с. 209.
18. Чеснокова Н.П. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии / В.В. Моррисон, Е.В. Понукалина и др. // Успехи современного естествознания. — 2008. — №1.
19. Ярилин А.А. Действие ионизирующей радиации на лимфоциты (повреждающий и активирующий эффекты) / А.А. Ярилин // Иммунология. — 2000. — №5. — С. 5-11.

20. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш.шк., 1988. — 375 с.
21. Akiyama M. Late effects of radiation on the human immune system: an overview of immune response among the atomic-bomb survivors // *Int J Radiat Biol* 1995 Nov;68(5):497-508.
22. Goldstein, B. Further studies of radiation induced interphase death of cultured mammalian cells / B. Goldstein, S. Okada // *Radiations Res.* — 1972. — Vol. 51. — № 3. — P. 685-695.
23. Lloyd D.C. Doses in Radiation Accidents Investigated by Chromosome Aberrations Analysis (National Radioprotection Board Report) / D.C. Lloyd, A.A. Edwards, I.S. Posser. — Chilton. — 1986. — P. 99-101.
24. Weichselbaum, R. Radiotherapy failure is associated with inherent cellular radioresistance / Weichselbaum R., Beckett M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13. — Suppl. 1. — P. 192.
25. Wratten, C. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors / C. Wratten, J. Kilmurray, S. Nash, M. Seldon, C. Hamilton, P.C. O'Brien, E.W. Denham // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* — 2004. — Vol. 59. — P. 160-167.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF OXIDATIVE AND METABOLIC STATUS IN CYTOSTATIC DISEASE CAUSED BY IRRADIATION

Mikulyak N.I.

*Penza State University, Penza,
normphys@mail.ru*

State of oxidative and metabolic status during radiation exposure studied and its correction by mexidol, nooklerin, ethylmethylhydroxypyridine succinate. Shown that the study drugs eliminate the introduction of cytotoxic drugs induced lipid peroxidation, functional disorders of the liver, reduce the severity of cytolytic syndrome, hepatocellular insufficiency, cholestasis, reduced cholesterol forming function and protein forming function. The latter determines the feasibility of using maintenance drugs in adjuvant therapy in the treatment of cancer pathology.

Keywords: irradiation, oxidative, metabolic status, lipid peroxidation, cytolysis syndrome, hepatocellular insufficiency, mexidol, nooklerin, ethylmethylhydroxypyridine succinate.